Projet TP LM336

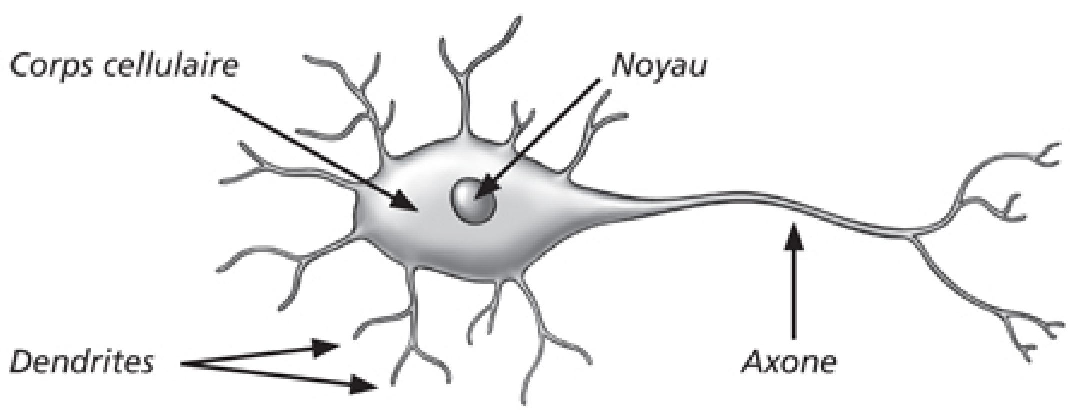
1 Potentiel d'action

Le but de cette section est de simuler numériquement un modèle de neurone.

1.1 Un peu de physiologie

Le neurone est une cellule nerveuse qui se compose de 3 parties :

- *un corps cellulaire* qu'on appelle 'soma'.
- *un arbre dendritique.*
- *un axone.*



Comme toutes les cellules, le neurone possède une membrane. Cette membrane sépare l'intérieur du neurone (cytoplasme, ou milieu intracellulaire) de l'extérieur du neurone (milieu extracellulaire), et permet l'échange de matière et d'énergie entre cytoplasme et milieu extérieur.
Notons que le cytoplasme contient des ions potassium en grande quantité et le milieu extérieur contient une majorité d'ions sodium.
Le potentiel d'action (aussi appelé influx nerveux) est un signal électrique parcourant l'axone, ce signal naît suite à une stimulation de la cellule. La stimulation est en général un signal électrique provenant d'un autre neurone via les synapses, ou bien un courant appliqué.

Sur la membrane se trouve des **canaux ioniques**. Ces canaux sont composés de portes qui peuvent être ouvertes ou fermées et ils sont perméables à un seul type d'ions (c'est à dire que les canaux sodium (potassium) ne laissent traverser que les ions sodium (potassium)). On dit qu'un canal est ouvert lorsque toutes ses portes sont ouvertes. Ces canaux ioniques sont responsables de l'existence du potentiel d'action en provoquant des mouvements d'ions à travers la membrane du neurone.
La génération d'un potentiel d'action se passe en 4 étapes

1. **La dépolarisation de la membrane**: La stimulation entraine l'ouverture d'un nombre croissant de canaux sodium qui laissent entrer un nombre croissant d'ions Na+ (sodium) dans le milieu intracellulaire. Le milieu extracellulaire de la cellule devient alors électronégatif, et le cytoplasme devient électropositif, le potentiel augmente. Lorsque le potentiel atteint un certain seuil, la dépolarisation est alors suffisante pour ouvrir un maximum de canaux sodium.

2. **La repolarisation de la membrane**: Les canaux sodium deviennent inactifs, donc le sodium ne rentre plus dans la cellule. C'est au tour des canaux potassium de s'ouvrir, les ions K+ (potassium) sortent du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire pour compenser l'entrée des ions Na+. Cette compensation conduit à une repolarisation progressive de la membrane, le potentiel diminue.

3. **L'hyperpolarisation de la membrane**: Les canaux potassium restent ouverts. Les ions K+ continuent de sortir de la cellule. Le milieu extracellulaire devient alors électropositif, et le cytoplasme devient électronégatif. Le potentiel diminue encore et passe sous sa valeur de repos.

4. **Retour à la valeur de repos**: Il existe une 'pompe' qui expulse les ions Na+ hors de la cellule et fait rentrer les ions K+ à l'intérieur de la cellule. Ce mécanisme 'remet' la valeur du potentiel à sa valeur de repos.

2 La modélisation Mathématiques

Le modèle que l'on va étudier est le fruit du travail de Alan Lloyd Hodgkin and Andrew Huxley (qui ont reçu le prix Nobel pour ces travaux) et prend la forme suivante

$$\begin{cases} C\frac{dV(t)}{dt} = I(t) - g_L\Big(V(t) - V_L\Big) - g_{Na}(m(t))^3h(t)\Big(V(t) - V_{Na}\Big) - g_K(n(t))^4\Big(V(t) - V_K\Big) \\ \frac{dm(t)}{dt} = (1 - m(t))\alpha_m(V(t)) - m(t)\beta_m(V(t)) \\ \frac{dh(t)}{dt} = (1 - h(t))\alpha_h(V(t)) - h(t)\beta_h(V(t)) \\ \frac{dn(t)}{dt} = (1 - n(t))\alpha_n(V(t)) - n(t)\beta_n(V(t)) \end{cases} \tag{1}$$

Où I représente le courant appliqué, C la capacité de la membrane à stocker des charges électriques, g_L, g_{Na} et g_K représentent les conductances maximales (respectivement des canaux de fuites, sodium, et potassium), V_L, V_{Na} et V_K représentent les valeurs de repos du potentiel.
La variable V représente le potentiel de membrane, les variables m, h, n représentent respectivement la probabilité qu'une porte d'activation des canaux sodium soit ouverte, la probabilité qu'une porte

d'inactivation des canaux sodium soit ouverte, et la probabilité qu'une porte d'activation des canaux potassium soit ouverte.
Les fonctions α_x et β_x pour $x = m, h, n$ sont les fonctions d'intensité d'ouverture et fermeture des portes.
On note I_{Na}, I_K, I_L les fonctions qui définissent les courants ioniques (I_L représente les courants de fuites, ce sont des courants générés par des mouvements d'ions à travers les canaux de fuites qui sont toujours ouverts et perméables à tous les types d'ions), elles prennent la forme suivante

$$\begin{cases} I_{Na}(m(t), h(t), V(t)) = C_{Na}(m(t), h(t))(V(t) - V_{Na}) \\ I_K(n(t), V(t)) = C_K(n(t))(V(t) - V_K) \\ I_L(V(t)) = g_L(V(t) - V_L) \end{cases} \tag{2}$$

Où les fonctions C_{Na}, C_K représentent les conductances des canaux sodium et potassium au cours du temps, et sont données par

$$\begin{cases} C_{Na}(m(t), h(t)) = g_{Na} m^3(t) h(t) \\ C_K(n(t)) = g_K n^4(t) \end{cases} \tag{3}$$

Dans la suite, on considère que I prend la forme suivante

$$I(t) = 5 \times \mathbf{1}_{[1,2]}(t) + 60 \times \mathbf{1}_{[10,11]}(t).$$

3 Paramètres

$\alpha_n(V) = \frac{(0.1-0.01V)}{exp(1-0.1V)-1}$ $\quad\quad$ $\beta_n(V) = 0.125 exp(-\frac{V}{80})$,

$\alpha_m(V) = \frac{(2.5-0.1V)}{exp(2.5-0.1V)-1}$ $\quad\quad$ $\beta_m(V) = 4 exp(-\frac{V}{18})$,

$\alpha_h(V) = 0.07 exp(-\frac{V}{20})$ $\quad\quad$ $\beta_h(V) = \frac{1}{exp(3-0.1V)+1}$.

$V_{Na} = 115$, $\quad$ $g_{Na} = 120$, $\quad$ $V_K = -12$ $\quad$ $g_K = 36$,

$V_L = 0$ $\quad$ $g_L = 0.3$, $\quad$ $C = 1$, $\quad$ $T = 20$ (On travaille sur $[0, T]$).

$m_0 = 0$ $\quad$ $h_0 = 0$, $\quad$ $n_0 = 0$ $\quad$ V_0=0.

4 Questions préliminaires

1. Définir en scilab les paramètres V_{Na}, g_{Na}, V_K, g_K, V_L, g_L, C et T.

2. Écrire des fonctions scilab pour définir les fonctions α_x et β_x pour $x = m, h, n$ (on fera en sorte de pouvoir appeler ces fonctions avec des vecteurs).

3. Écrire une fonction scilab pour définir la fonction I.

4. Écrire une fonction scilab qui affiche dans une fenêtre I en fonction du temps.

5. Définir les fonctions $C_{Na}(x,y) = g_{Na}x^3y$ et $C_K(z) = g_K z^4$ (le but étant de les représenter graphiquement, on fera en sorte de pouvoir appeler ces fonctions avec des vecteurs).

6. Définir les fonctions $I_{Na}(x,y,V) = C_{Na}(x,y)(V - V_{Na})$, $I_K(z,V) = C_K(z)(V - V_K)$ et $I_L(V) = g_L(V - V_L)$ (le but étant de les représenter graphiquement, on fera en sorte de pouvoir appeler ces fonctions avec des vecteurs).

5 Modèle réduit

On peut réduire le modèle en faisant l'approximation $h(t) \approx 0.89 - 1.1n(t) = h_{approx}(n(t))$ et en remplaçant la variable m par sa valeur d'équilibre m_∞, on obtient alors le modèle

$$\begin{cases} \frac{dV(t)}{dt} = I(t) - g_L\Big(V(t) - V_L\Big) - g_{Na}m_\infty^3(V(t))h_{approx}(n(t))\Big(V(t) - V_{Na}\Big) - g_K n^4(t)\Big(V(t) - V_K\Big) \\ \frac{dn(t)}{dt} = \Big(1 - n(t)\Big)\alpha_n(V(t)) - n(t)\beta_n(V(t)) \end{cases} \tag{4}$$

1. Déterminer la valeur de $m_\infty(V)$ (c'est la fonction qui vérifie $\frac{dm(t)}{dt} = 0$) et la définir en scilab (on fera en sorte de pouvoir appeler cette fonction avec des vecteurs).

2. Définir en scilab la fonction $h_{approx}(x) = 0.89 - 1.1x$.

3. Écrire le modèle (4) sous la forme $X'(t) = F(t, X(t))$ et définir en scilab la fonction F.

4. Écrire une fonction EulerRéduit qui prend en paramètre un pas de temps Δt, et qui renvoie une matrice composée de deux lignes, chacune étant les coordonnées de la solution approchée avec la méthode d'Euler (par exemple, $M = [V; n]$, avec $V = (V_0, ..., V_T)$, $n = (n_0, ..., N_T)$).

5. Écrire une fonction qui affiche V (résultat de l'appel de la fonction EulerRéduit) en fonction du temps .

6. Écrire une fonction qui affiche, dans une même fenêtre, n (résultat de l'appel de la fonction EulerRéduit), $m_\infty(V)$ et $h_{approx}(n)$ (avec V et n les solutions du modèle (4)) en fonction du temps.

7. Écrire une fonction qui affiche, dans une même fenêtre, $C_{Na}(m_\infty(V), h_{approx}(n))$ et $C_K(n)$ (en utilisant la fonction EulerRéduit) en fonction du temps.

8. Écrire une fonction qui affiche, dans une même fenêtre, $I_{Na}(m_\infty(V), h_{approx}(n), V)$ et $I_K(n, V)$ (en utilisant la fonction EulerRéduit) en fonction du temps.

On pourra prendre, par exemple, $\Delta t = 0.01$ pour les appels à la fonctions EulerRéduit.

6 Modèle complet

1. Écrire le modèle (1) sous la forme $X'(t) = F(t, X(t))$ et définir en scilab la fonction F.

2. Écrire une fonction EulerComplet qui prend en paramètre un pas de temps Δt, et qui renvoie une matrice composée de quatres lignes, chacune étant les coordonnées de la solution approchée avec la méthode d'Euler (par exemple, $M = [V; m; h; n]$, avec $V = (V_0, ..., V_T)$, $n = (n_0, ..., n_T)$, $m = (m_0, ..., m_T)$, $h = (h_0, ..., h_T)$).

3. Écrire une fonction qui affiche, V (résultat de l'appel de la fonction EulerComplet) en fonction du temps.

4. Écrire une fonction qui affiche, dans une même fenêtre, m, h, et n (résultat de l'appel de la fonction EulerComplet) en fonction du temps.

5. Écrire une fonction qui affiche, dans une même fenêtre, $C_{Na}(m, h)$ et $C_K(n)$ (en utilisant la fonction EulerComplet) en fonction du temps.

6. Écrire une fonction qui affiche, dans une même fenêtre, $I_{Na}(m, h, V)$ et $I_K(n, V)$ (en utilisant la fonction EulerComplet) en fonction du temps.

7. Comparer graphiquement les résultats obtenus pour les 2 modèles (comparer les fonctions V entre elles, m avec m_∞, h et h_{approx}...). On trouve (normalement) des résultats différents. Est-ce surprenant?

On pourra prendre, par exemple, $\Delta t = 0.01$ pour les appels à la fonctions EulerComplet.

7 Bonus : Population structurée

Bien que apparemment voisin de celui de l'année dernière, ce sujet est différent.
Le but est de modéliser une population structurée par un trait phénotypique, par exemple une population de cellules tumorales structurée par leur niveau de résistance à une chimiothérapie. On s'intéresse à leur dynamique temporelle. La fonction $n(t, x)$ décrit la densité des individus avec le trait x au temps t. Comme modèle on propose une équation non-locale pour les individus, couplée avec une équation pour les nutriments.

$$\frac{\partial}{\partial t} n(t,x) = n(t,x) \underbrace{[\overbrace{bS(t)}^{\text{prolifération}} - \overbrace{d(x)}^{\text{mortalité}}]}_{P(x,S(t))} \qquad t \in [0,T], \quad x \in [0,1) \tag{5}$$

$$\beta \frac{d}{dt} S(t) = Q(S(t), \rho(t)) \tag{6}$$

$$\rho(t) = \int_0^1 n(t,x)\,dx, \qquad n(t=0,x) = n_0(x) \geq 0, \qquad S(t=0) = S_0 \geq 0. \tag{7}$$

Bien que le modèle fait intervenir des dérivées partielles, on va approcher l'équation (5) par un système d'EDO afin de développer et implémenter une approximation numérique. On commence avec d et n_0 constantes et $\beta = 200$.

a) Pour S donné, trouver une expression pour $n(t)$ en fonction de n_0.

b) Pour $Q(S, \rho) := 8.5 - (0.5 + \rho)S$ avec $\rho = 3$ fixé, écrire une fonction AfficherS qui affiche la solution S de l'équation (6). Implémenter une méthode qui preserve la positivité de la donnée initiale S_0. Tester avec $S_0 = 2, 4, 6, 8, 10$ pour $T = 5$.

c) On considère le système couplé (5) - (7) toujours avec d et n_0 constantes, en particulier $\rho(t) = n(t)$. On prends $P(x, S) := -12 + 4S$. Écrire une fonction AfficherSolution qui preserve la positivité des données initiales n_0 et S_0 et qui affiche n et S dans une fenêtre. On pourrait par exemple utilise une combinaison de Euler explicite et Euler implicite pour l'équation (5). Tester avec $n_0 = 1, 3, 6$ et $S_0 = 2, 6, 10$ pour $T = 5$.

d) On se raproche au cas avec x-dependance en prenant $n|_{[0,0.5)} = n_1$ et $n|_{[0.5,1)} = n_2$. On obtient $\rho(t) = \int n(t,x)\,dx = (n_1 + n_2)/2$. Écrire une fonction AfficherSolution2 qui affiche n_1, n_2 et S dans une fenêtre. Tester avec $\big(n_1(t=0), n_2(t=0)\big) = (3,3), (4,2), (2,4)$ et $S_0 = 2, 6, 10$ pour $T = 5$.

e) À partir de maintenant on prend n comme une fonction de x. Pour $x \in [0, 1)$, en utilisant l'approximation $n(t, x) \approx n_i(t)$ pour $x \in [i \cdot \Delta x, (i+1) \cdot \Delta x)$ ($\Delta x = 1/m, i \in \{0, 1, \ldots, m-1\}$), écrire un système des EDO comme l'approximation de (5).

f) Utiliser l'approximation de $\rho(t) = \int n(t,x)\,dx$ par une somme de Riemann, pour écrire une fonction AfficherSolutionSystem qui affiche la solution n avec $\Delta x = 1/200$; $1/1000$ et $T = 1$; 10 comme une surface dans $\mathbb{R}^3$ par exemple en utilisant plot3d. Comme donnée initiale, on pourrait prendre $n_0(x) = 6\exp(-(x-0.7)^2/0.005)$ et $S_0 = 5$.

g) À partir de maintenant on prend P comme une fonction de x. On définit $P(x, S) := -12 + 4S - 20(x - 0.5)^2$. Écrire une fonction AfficherSolutionSystemP qui affiche la solution de (5) avec $\Delta x = 1/1000$ et $T = 1$; 10 comme une surface dans $\mathbb{R}^3$ et qui affiche dans une deuxième fenêtre ρ et S avec $n_0(x) = 6\exp(-(x-0.7)^2/0.005)$, $n_0(x) = 3[\exp(-(x-0.25)^2/0.005) + \exp(-(x-0.7)^2/0.005)]$ et $S_0 = 5$.

h) Tester des valeurs différents de β. Qu'est-ce qu'on observe pour S et ρ?